[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.]
(Direktor: Prof. Dr. W. Kolle.)

Die Kombinationstherapie der Trypanosomeninfektionen.

Von

Dr. M. Tsuzuki,

Kais. jap. Generalarzt aus Tokio (Japan).

Trotz der großen Erfolge, welche die Heilserumtherapie gezeitigt hat, gibt es doch eine Reihe von Infektionskrankheiten, insbesondere solche, die von Protozoen verursacht werden, bei denen eine derartige spezifische Therapie entweder gänzlich ausgeschlossen oder nur unter äußersten Schwierigkeiten durchführbar ist. Hier tritt ergänzend die experimentelle Chemotherapie ein, jenes der Medizin gewissermaßen neueroberte Gebiet, das von Ehrlich erschlossen und begründet wurde. Das Grundgesetz, von welchem alle diese Studien, die der Medizin neue und ungeahnte Wirkungsmöglichkeiten eröffnet haben, ausgehen, ist höchst einfacher und durchsichtiger Natur und kann in wenigen Worten formuliert werden. Die Chemotherapie gipfelt in dem Prinzip, auf den Organismus Stoffe einwirken zu lassen, die ausschließlich oder wenigstens vorwiegend die Parasiten beeinflussen, für welche sie infolge besonderer chemischer Wechselbeziehungen eine stärkere Affinität als zu den Geweben des Körpers besitzen. Die in dem angedeuteten Sinne wirkenden Stoffe heißen parasitotrop. Eine Aufspeicherung von parasitotrop wirkenden Substanzen und die gewünschte Ausschließlichkeit ihres Einflusses auf die körperfremden Schädlinge kann aber im lebenden Organismus nur dann stattfinden, wenn die Affinität der Gewebe für diese Stoffe eine möglichst niedrige ist. Diesem Endziele der Chemotherapie steht jedoch der Umstand entgegen, daß alle Sub-

stanzen, welche auf die Parasiten schädigend einwirken, zugleich eine Verwandtschaft zu lebenswichtigen Organen besitzen: sie sind, wie man sich ausdrückt, zugleich organotrop. Bei einem chemotherapeutisch brauchbaren Mittel aber muß die Parasitotropie zur Organotropie in einem bestimmten, gesetzmäßigen Verhältnis stehen. Das waren die Erwägungen und Anschauungen, von denen Ehrlich bei seinen grundlegenden Forschungen auf dem Gebiete der Chemotherapie ausgegangen ist.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß es, um erfolgreich Chemotherapie zu treiben, in allererster Linie notwendig ist, Substanzen ausfindig zu machen, deren Parasitotropie zu ihren organotropen Eigenschaften so gestellt ist, daß eine Abtötung aller Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus stattfinden kann (Sterilisierung).

Wie bekannt, ist vor längerer Zeit ein neues Arsenderivat des Anilins, das Atoxyl, als Trypanosomen abtötendes Mittel in den Arzneischatz eingeführt worden. Insbesondere waren es die großangelegten Untersuchungen von Robert Koch¹, welche gezeigt haben, daß dieses Präparat zurzeit die wirksamste Waffe im Kampfe gegen die Schlafkrankheit darstellt.

Auch der Syphilis gegenüber kommt dem Atoxyl, wie Uhlenhuth² und Salomon³ nachgewiesen haben, eine kurative Wirkung zu, wenn sie auch hinter derjenigen zurückbleibt, die dem altbewährten Quecksilber eigen ist. Im Verlaufe dieser Versuche zeigte sich aber, daß die Verwendung von größeren Dosen Atoxyl beim Menschen hier und da von unangenehmen, ja gefährlichen Nebenwirkungen begleitet war: es traten nicht gar selten im Anschluß an die Behandlung Erblindungen ein.

Bereits früher hatte Herford⁴ von Sehstörungen nach Anwendung des Atoxyls berichtet und er führt neuerdings eine Reihe von Fällen als Beleg dafür an, daß die Schädigung der Augen durch das Atoxyl prognostisch völlig hoffnungslos ist. Aus diesem Grunde sollte man bei Personen, die irgend einmal an einem inneren Augenleiden gelitten haben, äußerst sorgfältig auf die ersten Störungen des Allgemeinbefindens und die geringsten Andeutungen von Sehstörungen achten, wenn man nicht vorzieht, solchen Patienten überhaupt kein Atoxyl zu verabreichen. Die

¹ R. Koch, Bericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit bis zum 25. November 1906. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1907. Nr. 33. S. 2. — Schlußbericht. *Ebenda*. Nr. 33. S. 46.

² Uhlenhuth, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis. *Ebenda*. 1907. Nr. 32. S. 22.

³ Salomon, L'arsenic dans la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1908. T. XXII. p. 66.

⁴ Herford, Sehstörungen nach Atoxylanwendung. *Charité-Annalen*. 1908. Bd. XXXI. S. 440.

Einzelndosis darf nicht 0.5 ^{gramm} und die Gesamtdosis pro Kur nicht 7.0 ^{gramm} überschreiten. Igersheimer¹ hat festgestellt, daß das Atoxyl lediglich das Nervengewebe angreift und daß es reaktive Vorgänge in der Umgebung der Degenerationsherde auslöst. Es können gesondert oder gleichzeitig alle Teile des nervösen Sehapparates befallen werden, wie Netzhaut, Opticusganglien usw.

Ehrlich und Shiga² haben die therapeutische Wirkung eines neuen, der Benzopurpurinreihe angehörenden Farbstoffes, des Trypanrotes, bei Mäusen untersucht, die mit Trypanosomen des Mal de Caderas infiziert waren. Es konnte dabei zwar kein vollständiger Erfolg erzielt werden, immerhin aber ein besseres Resultat, als bei Anwendung anderer Präparate. Interessant war, daß im Gefolge dieser Therapie eine etwa 20 bis 30 Tage dauernde Immunität auftrat, die kaum anders als aktiver Natur sein konnte und wohl dadurch herbeigeführt war, daß die unter dem Einflusse des Farbstoffes abgetöteten Trypanosomen zur Bildung von Immunsubstanzen (Ambozeptoren und ähnlichen Reaktionsprodukten) Anlaß gaben. Durch diese passagere Immunität ist die Möglichkeit für das Eintreten von Rezidiven auf Grund residualer Keime gegeben. Diese Studien an Trypanosomen werfen ein Licht auf das Wesen der Rezidive bei Protozoeninfektionen überhaupt, besonders bei Malaria und Syphilis, wo sie auf das Vorwalten der beiden oben bezeichneten Momente — der vorübergehenden Immunität und der persistierenden Keime — zurückzuführen sind.

Laveran und Mesnil³ konstatierten, daß bei Naganainfizierten und mit Menschenserum und zugleich mit Arsenikalien behandelten Mäusen die im Blute zahlreich vorhandenen Parasiten innerhalb 24 oder 48 Stunden vollkommen zum Verschwinden gebracht wurden. Entsprechend diesem Befunde erwiesen sich die zur Behandlung verwendeten Stoffe auch im Mischungsversuche von starker antiparasitärer Wirkung, indem Nagana-trypanosomen von arseniksaurem Natrium gemischt mit Menschenserum noch in einer Lösung von 1:8000, von Menschenserum allein jedoch erst in Verdünnungen von 1:1 getötet wurden.

Wendelstadt⁴ fand, daß Malachitgrün bei subkutaner Einverleibung in die Schwanzwurzel weißer mit Naganatrypanosomen infizierter Ratten

¹ Igersheimer, Über die Wirkung des Atoxyls. *Archiv f. Ophthalmologie*. 1909. Bd. LXXI. 2.

² Ehrlich, *Gesammelte Abhandlungen*.

³ Laveran u. Mesnil, *Trypanosomes et Trypanosomiasis*. Paris, 1904.

⁴ Wendelstadt, Über die Wirkung von Malachitgrün und anderen verschiedenartigen Stoffen gegen Nagana-Trypanosomen bei weißen Ratten. *Deutsche med. Wochenschr.* 1904. Nr. 47.

schon in Mengen von $\frac{1}{2}$ mg die Trypanosomen nach 48 Stunden zum Verschwinden bringt. Malachitgrünlösungen in Verdünnungen von 1:2000 wurden bei intraperitonealer Einverleibung von den Tieren sogar in Dosen von 1 ccm anstandslos vertragen, wenn die Lösungen vor dem Gebrauch filtriert worden waren. Die mit Malachitgrün behandelten Tiere überlebten die Kontrolltiere bis zu 35 Tagen, bei Zusatz von Traubenzucker zum Malachitgrün bis zu 41 Tagen.

Nach Wendelstadt und Fellmer¹ bringt Brillantgrün die Nagana-trypanosomen im Blute von Ratten und Affen mit Sicherheit zum Verschwinden. Die Kombination mit Arsenik erhöht die Wirkung. Im Blute derart behandelter Tiere finden sich ganz bestimmte Formen von Trypanosomen, die Zystenbildung zeigen; es dürfte dies eine Erscheinung sein, die mit der Annahme einer Neuentwicklung der Trypanosomen in der Milz unter dem Einflusse der antiparasitären Mittel zusammenhängt.

Die Anwendung von Atoxyl mit nachfolgendem Quecksilberchlorid gibt nach Moore, Nierenstein und Todd² weit bessere Resultate bei den mit *Trypanosoma Brucei* infizierten Ratten, als die alleinige Benutzung des Atoxyls. Das Verfahren dürfte sich nach den Autoren auch für den Menschen empfehlen.

Laveran und Thiroux³ erhielten bei ihren mit Trypanosomen infizierten Meerschweinchen durch eine kombinierte Behandlung von Atoxyl und Quecksilber nur mäßige Erfolge. Immerhin waren die Resultate besser als bei alleiniger Anwendung von Atoxyl, mit dem überhaupt keine Erfolge erzielt wurden. Die besten Resultate gab der abwechselnde Gebrauch von Atoxyl und Arsensulfat, wobei alle Versuchstiere (7 Meerschweinchen) geheilt wurden. Die Methode sollte jedenfalls am Menschen versucht werden.

Nach Wendelstadt⁴ wirken Paraoxybenzylidenarsenilsäure und Trioxybenzylidenarsenilsäure durchaus ungenügend. Arsacetin bewirkte Dauerheilungen, war aber bei den notwendigen großen Dosen von unangenehmen Nebenwirkungen begleitet. Weitaus besser wirkte das von Ehrlich empfohlene Arsenophenylglycin, das sich schon in kleinen Mengen als ein sehr sicheres und augenscheinlich ungefährliches Heilmittel gegen Nagana erwies.

¹ Wendelstadt und Fellmer, Über die Einwirkung von Brillantgrün auf Nagana-Trypanosomen. *Diese Zeitschrift*. 1906. Bd. LII. S. 263.

² B. Moore, M. Nierenstein und J. L. Todd, Concerning the traitement of experimental trypanos. *Ann. of trop. Med.* 1907. Vol. XII. p. 273.

³ Laveran und Thiroux, Recherches sur le traitement des trypanosomiasés. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1908. T. XXII. p. 97.

⁴ Wendelstadt, Über Versuche mit neuen Arsenverbindungen usw. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1908. Nr. 51.

Nach Friedberger¹ wirkt das Atoxyl nicht direkt auf den Krankheitserreger, sondern nur durch Vermittelung des Organismus. So können an sich gänzlich wirkungslose Atoxylösungen durch Zusatz von Kaninchenleber-Emulsion eine hohe Wirksamkeit erlangen. Anstatt solcher Organextrakte versuchte nun Friedberger den betreffenden Lösungen Reduktionsmittel beizugeben, wie z. B. Thioglykolsäure in 1 bis 2prozentiger Verdünnung. Weder die Thioglykolsäure, noch das Atoxyl wirken in den genannten Konzentrationen toxisch oder antiparasitär. Mischt man aber die beiden Lösungen und läßt die Mischung 24 Stunden bei 37° stehen, so genügen wenige Tropfen dieses Gemisches, um weiße Mäuse, die bereits seit mehreren Tagen mit Naganatrypanosomen infiziert sind, von den Parasiten zu befreien. Nach 2 bis 3 tägigem Stehen wird die Mischung aber so toxisch für weiße Mäuse, daß sie für Heilzwecke nicht mehr verwendbar ist. Ähnliche Versuche wären vielleicht auch bei der Schlafkrankheit und bei Lues angezeigt. Manche Tiere gingen schon nach Anwendung von 0.06 pro Kilogramm Tier Atoxyl mit schwerer Nephritis zugrunde (Löffler).² Über 0.05 pro Kilogramm Tier Atoxyl kann ohne Gefahr nicht hinausgegangen werden, während man mit Acid. arsenicosum auf 0.007 pro Kilogramm Tier und darüber steigen kann. Es gelang, frisch an Trypanosomen erkrankte Meerschweinchen durch Darreichung von 0.006 Acid. ars. und 0.06 Atoxyl pro Kilogramm Tier, ja sogar durch eine einzige Gabe von 0.004 Acid. arsenicosum und 0.004 Atoxyl zu heilen. Nach Darreichung von 0.03 Acid. ars. pro Kilogramm Tier auf dem Wege der Verfütterung wurden niemals Vergiftungen beobachtet. Bessere Resultate erhielt man, wenn 0.003 oder 0.03 pro Kilogramm Tier in gleichen Zwischenräumen verabreicht wurden, weshalb es geboten schien, mit kleinen Dosen zu beginnen und erst allmählich anzusteigen.

Broden und Rodhain³ empfehlen für die Behandlung von Trypanosomeninfektionen eine Kombination von Atoxyl und Brechweinstein. Sie sind der Meinung, daß Schlafkranke im zweiten und dritten Stadium keine Aussicht auf Heilung haben.

Eckard⁴ hat in Deutsch-Ostafrika eine Reihe der verschiedensten Mittel bei der Schlafkrankheit des Menschen versucht. So benutzte er

¹ Friedberger, Über die Behandlung der experimentellen Nagana mit Mischung von Atoxyl und Thioglykolsäure. *Berliner klin. Wochenschr.* 1908. Nr. 38.

² Löffler, Die Heilung der experimentellen Nagana. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Beil. zu Abt. I. Bd. XLII. Ref.

³ Broden u. Rodhain, Behandlung der Menschen-Trypanosomiasis. *Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene.* 1909. Nr. 9.

⁴ Eckard, Über therapeutische Versuche gegen die Trypanosomiasis der Menschen. *Ebenda.* 1909. Bd. XIII.

eine 10 prozentige Atoxylsalbe, 1 prozentige Arseniksalbe, Auripigmentpillen (Arseniktrisulfat), Rosanilinpillen mit Atoxyl, wie z. B. Arsacetin-injektionen, Pararosanilin, Arsacetin (Ehrlich), Unguentum cinereum, Arsenophenylglycin. Er kommt zu dem Schlusse, daß keines dieser Mittel dem Atoxyl bei Versuchen am Menschen überlegen ist. Sein Urteil über das Arsacetin faßt er folgendermaßen zusammen: „In dem Arsacetin hat unser Arzneischatz sicher ein neues, wertvolles Mittel zur Behandlung der Schlafkrankheit erhalten. Es wirkt in etwas höherer Dosis gegeben als das Atoxyl genau wie dieses, sowohl in gutem als auch in schlechtem Sinne (Erblindungen). Dem Atoxyl ist es aber dadurch überlegen, daß es Siedehitze verträgt, und wegen der größeren Mengen, die zur Behandlung nötig sind, immer noch um fast die Hälfte billiger ist, als das Atoxyl.“ Arsenophenylglycin scheint ihm eine sehr günstige Wirkung zu besitzen.

Arsacetin, das sich bei der Trypanosomeninfektion gut bewährte, wirkt beim Menschen nicht besser als das Atoxyl, das bekanntermaßen toxische Nebenwirkungen entfaltet. Auch das Arsenophenylglycin, das bei Mäusen und Kaninchen nach den Untersuchungen von Rehl¹ sehr wirksam ist, ruft beim Menschen toxische Nebenwirkungen hervor. Trypanosomenkranke Meerschweinchen sind schwer heilbar. Das Arsenophenylglycin wirkt, prophylaktisch bei Mäusen angewandt, anhaltender als die übrigen bekannten Trypanosomenheilmittel; der Schutz erstreckt sich auf einige Tage. Ein gegen arseniksaures Natrium und gegen Arsacetin vollkommen fester Trypanosomenstamm konnte bei Mäusen und Kaninchen leicht durch Arsenophenylglycin abgetötet werden, während bei Kaninchen zur Erzielung des gleichen Effektes größere Dosen erforderlich sind, als für den nicht festen Ausgangsstamm.

Die bisherigen Versuche einer Chemotherapie bei Trypanosomen-erkrankungen mit Trypanrot, Atoxyl und Acid. arsenicosum (Löffler) und Arsentrisulfid ergaben nach Schilling² im ganzen keine dauernden Heilerfolge. Hingegen fand Schilling in dem ihm von Ehrlich zur Verfügung gestellten Arsenophenylglycin ein souveränes Mittel, mit Hilfe dessen selbst die Naganainfektion, die bisher allen therapeutischen Beeinflussungen als unzugänglich sich erwies, sicher geheilt werden konnte. Ja, es gelang ihm sogar auf medikamentösem Wege eine Dauerimmunität zu

¹ Hehle, Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung*. 1909. Bd. I.

² Schilling, Chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomeninfektion. *Arch. f. Schiff- u. Tropenhygiene*. 1909. Bd. XIII.
Zeitschr. f. Hygiene. LXVIII

erzielen. Schilling und Jaffé¹ haben ihre Versuche mit Arsenophenylglycin fortgesetzt. Die Immunität, die durch eine heilende Dosis von Arsenophenylglycin erzeugt wird, war von sehr verschiedener Dauer; sie schwankte bei Ratten zwischen 9 und 140 Tagen. Bei geschwächten Tieren scheint das Arsenophenylglycin kumulative Wirkung zu entfalten; es müssen daher in der Praxis die Versuche mit wenigen, aber möglichst hohen Dosen gemacht werden. Mit der neuen Löfflerschen Lösung (0.1 Prozent arsenige Säure) wurden bei naganakranken Meerschweinchen nur sehr vereinzelte Erfolge erzielt (Harms).² Die Verabreichung dieser Lösung an Meerschweinchen 24 Stunden vor der Infektion wirkt sicher prophylaktisch. Mit der Kombination Acid. ars. und Atoxyl gelang es nicht, naganakranke Pferde zu heilen. Das Arsacetin (Ehrlich) übt auf die Naganainfektion der Hunde nur eine schwache Wirkung aus. Mit dem Arsenophenylglycin wurde bei schwerkranken Hunden durch eine einmalige Dosis nur eine 3 Wochen dauernde Sterilisation erzielt. In weniger vorgeschrittenen Fällen konnten zwei Hunde durch eine einmalige Gabe definitiv geheilt werden. Thiroux und Teppaz³ haben Pferde chemotherapeutisch behandelt. Die Anwendung des Atoxyls stößt bei Pferden insofern auf Schwierigkeiten, als die einzelnen Rassen das Atoxyl nicht gleich gut vertragen. Es empfiehlt sich daher, vor Einleitung der Behandlung die Dosis tolerata festzustellen. Diese Schwierigkeiten veranlaßten die Verfasser, zunächst therapeutische Versuche mit intravenösen Injektionen von Natrium stibiutum vorzunehmen. Die Erfolge waren günstig; es entstanden jedoch an der Injektionsstelle, namentlich wenn nicht ganz aseptisch verfahren wurde, häufig Abszesse. Bei innerlicher Darreichung verträgt das Pferd zwar große Mengen von Brechweinstein, die Wirkung auf Trypanosomen aber ist gering. Eine Kombination des gelben Schwefelarseniks mit Brechweinstein gab diesen Autoren die besten Resultate. Der Brechweinstein wurde intravenös verabfolgt, der gelbe Schwefelarsenik innerlich. Die experimentelle Surrainfektion war im allgemeinen schwieriger zu behandeln als die natürliche.

Martin und Darré⁴ berichten über ihre Erfolge und Erfahrungen bei der Behandlung von 26 Schlafkranken. Die Autoren sind der An-

¹ Schilling u. Jaffé, Weitere chemotherapeut. Versuche bei Trypanosomenkrankheiten. *Archiv f. Schiff- u. Tropenhygiene*. 1909. Bd. XIII.

² Harms, Chemotherapeutische Versuche bei der Nagana. *Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde*. 1910. Bd. XXXV.

³ Thiroux et Teppaz, Traitement des trypanosomiasés chez les chevaux par l'orpiment seul ou associé à l'atoxyl ou à l'émétique de Potasse. *Annales de l'Inst. Pasteur*. 1910. T. XXIV.

⁴ Martin et Darré, Résultats éloignés du traitement dans le trypanosomiasis humaine. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.* 1910. T. III.

sicht, daß das Atoxyl dasjenige Mittel ist, welches bei der Schlafkrankheit die sichersten Heilerfolge gibt. Auch schwere Formen können mittelst des Atoxyls geheilt werden, jedoch sind dabei große Dosen (1 g^{mm}) erforderlich, die ihrerseits zur Entstehung von Amaurosen Anlaß geben. Verfasser ziehen daher die Verabreichung kleinerer Dosen vor (alle 5 Tage 0.5 g^{mm}) und verstärken die Atoxylwirkung durch Kombination mit anderen Heilmitteln, wie z. B. mit gelbem Schwefelarsenik, Brechweinstein, Antimonyl-Anilintartarat. Die kombinierte Behandlung mit Atoxyl und gelbem Schwefelarsenik eignet sich besonders für leichte Fälle. Atoxyl mit Brechweinstein kombiniert beeinflußt günstig auch jene schweren Fälle, die auf Atoxyl allein nicht reagieren. Von den 26 behandelten Kranken erlagen 6 der Schlafkrankheit, 4 starben infolge interkurrenter Krankheiten. Von den restierenden 16 Patienten sind 4 angeblich geheilt, 6 gehen ihrer Heilung entgegen, bei 4 Kranken ist die Prognose ungewiß und 2 sind noch schwer krank.

In einem in der deutschen chemischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag (31. Oktober 1908), in welchem er über den jetzigen Stand der Chemotherapie referierte, wies Ehrlich am Schlusse seiner gedankenreichen Ausführungen auch auf die bereits erzielten praktischen Erfolge der Chemotherapie hin. Ehrlich hielt zu jener Zeit noch das Arsenophenylglycin für einen Körper, der im Tierversuch geradezu Ideales leiste, da es mit seiner Hilfe gelänge, jedes künstlich mit Trypanosomen infizierte Tier durch eine einzige Injektion zu heilen, ein Effekt, den Ehrlich als „Therapia magna sterilisans“ bezeichnete.

Seither sind die Versuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomenkrankheiten noch vervollständigt worden. Kleine, Eckard, Ullrich und Schmidt¹ haben in Ostafrika Versuche vorgenommen, um die Effekte eines mildern Vorgehens in Form der Etappenbehandlung zu studieren. Leider hat sich aber dabei herausgestellt, daß das Arsenophenylglycin in dieser Weise nicht anwendbar ist, weil durch häufige Verabreichung kleiner Dosen ein Zustand der Überempfindlichkeit geschaffen wird, welcher bei weiter fortgesetzter Behandlung zu außerordentlich gefährlichen Erscheinungen führen kann, insbesondere zu schweren Hautaffektionen oder zu Leberentzündungen. Es tritt dann der eigentümliche Fall ein, daß eine ganz kleine Dosis, die von einem nicht vorbehandelten Menschen anstandslos vertragen wird, bei wiederholter Anwendung die allerschwersten Störungen hervorrufen kann.

¹ Kleine, Eckard, Ullrich und Schmidt und Ehrlich-Hata, *Die experimentelle Chemotherapie der Spirilloxen*.

Von Raven¹ liegt ein Bericht vor, den er im Dezember 1909 an Ehrlich gerichtet hat. Unter anderem heißt es darin: „Was nun die Dosierung des Arsenophenylglycins betrifft, so bin ich nach verschiedenen Versuchen auch zu der Überzeugung gekommen, daß die einmalige Anwendung in möglichst hoher Dosis und eine eventuelle Wiederholung der Injektion bei Wiederauftreten der Parasiten der empfehlenswerteste Modus ist. Erwachsene vertragen fast ausnahmslos je 1 grm an zwei hintereinander folgenden Tagen oder mit einem Tag Zwischenpause ohne jede Störung; während häufiger wiederholte Injektionen in 10-, 20- und 30tägigen Zwischenzeiten in einem großen Prozentsatz der Fälle ernste Störungen im Gefolge haben. Ebenso sind häufig wiederholte kleine Dosen durchaus zu verwerfen. Ich habe eine Serie von 20 Kranken mit jeden 3. Tag wiederholten Dosen von 0.3 grm zu behandeln versucht. Schon nach der 3., 4. und 5. Injektion mußte ich die Behandlung aufgeben, da drohende Störungen bei 6 Kranken eintraten.“

Nach Ehrlich² ist die Etappenbehandlung bei Arsenophenylglycin in Zukunft zu verlassen, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Eine Dosis, die an sich nicht ausreicht, den Körper von Parasiten zu befreien, wird auch bei wiederholter Darreichung nicht genügen.
2. Der Zustand der Überempfindlichkeit, der im Gefolge der Etappenbehandlung auftreten kann, bedingt neben den allgemeinen Gefahren noch dadurch weitere Schädigungen des Organismus, daß nunmehr eine Steigerung der Dosen, wie sie zur Vernichtung der Parasiten erforderlich ist, nicht durchgeführt werden kann, und daß im überempfindlichen Organismus durch die erhöhte Arsenavidität der Organe das Arsenophenylglycin von den Parasiten abgelenkt wird und diese so seinem Einflusse entzogen werden.
3. Es besteht die Möglichkeit des Eintritts einer Arsenfestigkeit der Trypanosomen, wodurch eine erfolgreiche Behandlung mit Arsenikalien erschwert oder ganz unmöglich gemacht wird.

Von einem neuen Heilmittel, dem Dioxyamidoarsenobenzol, sagt Ehrlich:³ „Bei Trypanosomenerkrankungen, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen (Schlafkrankheit) sind Heilwirkungen beobachtet worden.“ — Margarete Margulies⁴ hat über dasselbe Präparat berichtet: „Die im Sinne der *Therapia magna sterilisans magna* aufgefaßte Heilung

¹ Raven, *Ehrlich-Hata, die experim. Chemotherapie der Spirillosen.*

² Ehrlich und Hata, *Ebenda.*

³ Ehrlich, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1910. Nr. 41.

⁴ Margarethe Margulies, Die Feststellung der wirksamen Dosen von 606. *Ebenda.*

bestätigt sich vollständig bei Trypanosomenerkrankungen. Diese Parasiten gewöhnen sich an ungenügende Dosen von 606 außerordentlich schnell, deswegen muß eine einzige, möglichst große Einspritzung gemacht werden.“

Die Kombinationstherapie.

Obgleich die Zahl der trypanosomentötenden Mittel groß ist, so haben doch die meisten Versuche bei Anwendung eines einzigen Mittels im Hinblick auf eine Dauerheilung vielfach nur negative Resultate ergeben. Auch bei der bisher geübten Kombinationstherapie waren die Erfolge vielleicht infolge nicht zweckentsprechender Kombination der Substanzen in dieser Hinsicht nicht immer befriedigend.

Die Kombinationstherapie geht von der Wahrnehmung aus, daß verschiedene Substanzen, die an sich gegenüber Trypanosomenkrankheiten keine heilenden Eigenschaften besitzen, in Kombination miteinander viel intensiver, ja sogar direkt heilend wirken können. Es ist daher im Hinblick auf diese Tatsache die Kenntnis der Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Substanzen sehr wichtig. Im Prinzip besteht die Kombinationstherapie darin, die Erreger an mehreren Stellen zugleich anzugreifen und so zu bewirken, daß die einzelnen Substanzen, von denen jede für sich keine genügende Wirkung besitzt, vereint einen vollen Erfolg herbeiführen.

Die Kombinationstherapie ist für Trypanosomen zuerst von Laveran und Mesnil¹ und später von Wendelstadt,¹ Moore, Nierenstein und Todd¹, Laveran und Thiroux,¹ Friedberger,¹ Löffler,¹ Broden und Brodhain¹ u. a. m. studiert und versucht worden.

Ehrlich² sprach die Erwartung aus, daß es auf Grund der Prinzipien, die von Anfang an für die Chemotherapie aufgestellt wurden, in Zukunft möglich sein sollte, mit Hilfe eines einzigen Mittels eine Sterilisation des Körpers herbeizuführen und volle Heilung zu erzielen. Wenn man in gewissen Fällen mit einem Heilstoff nicht auskommt, so hat eine rationelle Kombinationstherapie in Aktion zu treten. Allerdings wird ein solches intensives Vorgehen im Sinne einer *Therapia sterilisans magna* immer etwas Brüskes an sich haben, weil alle parasitentötenden Substanzen vermöge ihrer Affinität zu lebenswichtigen Organen oder Zellen auch für den Körper giftig sind.

¹ A. a. O.

² P. Ehrlich, *Beiträge z. experimentellen Pathologie u. Chemotherapie*. 1909.

Treupel¹ fand, daß die Behandlung auch langdauernder und schwerer Fälle von akutem und subakutem Gelenkrheumatismus auf dem Wege der Kombination verschiedener Substanzen aus der P.-Amidophenol- und der Salizylgruppe außerordentlich gute Resultate liefert. Die Zahl der Kombination von Arzneimitteln, die nach verschiedenen Richtungen hin wirksam sind, ist sehr groß. Wohl jeder erfahrene Arzt hat sich im Laufe der Zeit geeignete Rezepte zusammengestellt oder besonders bewährte von anderen übernommen; namentlich die alten Ärzte haben stets mit der Kombination mehrerer Mittel gearbeitet. Aber auch auf anderen Gebieten der Therapie, besonders da, wo ein an sich brauchbares Mittel bei länger fortgesetzter Anwendung versagt, hat sich eine Kombination der betreffenden einzelnen Mittel durchaus bewährt.

Nach Bürgi² üben zwei gleichzeitig oder kurz nacheinander in den Organismus eingeführte Narcotica im allgemeinen eine bedeutend stärkere Wirkung aus, als man es von einer einfachen Summation der beiden Einzeleffekte erwarten könnte. Diese potenzierte Wirkung, die das zwei- oder dreifache, ja sogar unter Umständen ein noch höheres Multiplum der additiven Wirkung ausmachen kann, ist dann am ausgesprochensten, wenn die beiden verwendeten Substanzen mit Affinitäten für verschiedene Elemente des Organismus ausgerüstet sind, d. h. wenn sie verschiedene Zellrezeptoren besitzen. Dieser Fall trifft beispielsweise zu bei einer Kombination von Skopolamin mit Morphinum oder mit einem Narcoticum der Fettreihe oder auch, wenn Morphinum mit einem Narcoticum der Fettreihe kombiniert wird. Hingegen tritt bei einer Kombination verschiedener Narcotica der Fettreihe unter sich (Paraaldehyd, Chloralhydrat, Urethan) im allgemeinen nur eine additive Wirkung ein, da allen diesen Medikamenten der gleiche Zellrezeptor (Lecithin-Cholesterin) zukommt. Ferner ist festgestellt worden, daß die gleiche Dosis ein und desselben Narcoticums stärker wirkt, wenn sie in zwei oder mehreren rasch aufeinander folgenden Teildosen verabreicht wird, als wenn die Darreichung in einer einzigen Gabe erfolgt. Zur Erklärung dieser Erscheinung wird angenommen, daß die Zelle in zwei oder drei Zeiteinheiten von der gleichen Arzneimenge mehr aufnehmen kann, als in einer Zeiteinheit. Andere Erklärungsmöglichkeiten wurden bereits kurz gestreift. Aus dieser und aus der erstgenannten Beobachtung ergab sich dann die Hypothese, daß eine Zelle aus einem Gemisch von zwei oder drei Narcotica in der Zeiteinheit mehr an pharmakologisch wirksamer Substanz aufnehmen kann, wenn sie für

¹ Treupel, Über die Kombination von Arzneimitteln. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1909. Nr. 46.

² Bürgi, Die Wirkung der Narcoticakombinationen. *Ebenda.* 1910. Nr. 1 u. 2.

jeden einzelnen Stoff einen besondern Rezeptor besitzt. Es verlaufen dann mehrere chemische bzw. pharmakologische Reaktionen gleichzeitig nebeneinander. Eine Verstärkung des Gesamteffektes bei Anwendung eines Arzneigemisches kann auch dadurch herbeigeführt werden, daß die einzelnen Komponenten infolge unterschiedlicher resorptiver Verhältnisse nacheinander zur Wirkung gelangen. Außer den genannten Narcoticakombinationen wurden von Bürgi noch Opiumalkaloid und Antipyretikagemische mit den gleichen Erfolgen untersucht.

Bei meinen eigenen Versuchen, die ich auf Anregung und unter Leitung des Hrn. Prof. Kolle unternommen habe, habe ich mich hauptsächlich mit der Beantwortung der Frage beschäftigt, ob sich durch kombinierte Anwendung verschiedener trypanosomentötender Mittel eine Erhöhung des therapeutischen Effekts in dem Sinne erzielen läßt, daß bei herabgesetzter Gesamttoxizität, bezogen auf die Dosis sterilisans magna der einzelnen Bestandteile einerseits und der Mischung andererseits, eine Potenzierung der Wirkung der Gemische in Beziehung auf die Dauerheilung erfolgt. Ich benutzte bei meinen Versuchen Naganatrypanosomen eines Passagestammes, der mir freundlicherweise von Hrn. Prof. Wendelstadt überlassen wurde. Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse und als Infektionsmodus bediente ich mich der subkutanen Applikation, da ich anfänglich bei intraperitonealer Einführung des Infektionsmaterials mehrere Tiere verloren hatte. 24 Stunden nach der Infektion waren gewöhnlich nur spärliche Trypanosomen im Blute der infizierten Mäuse nachweisbar, am 2. Tage erheblich mehr. Am 4., spätestens am 5. Tage erlagen die Tiere der Infektion. Die Heilversuche wurden 24 Stunden oder 48 bis 76 Stunden post infectionem vorgenommen.

Zur Erläuterung der in meinen Tabellen gebrauchten Bezeichnungen diene folgendes:

TI.	bedeutet	Trypanosomeninfektion.
+	„	wenige Trypanosomen im Blute.
++	„	viele „ „
+++	„	sehr viele „ „
0	„	keine „ „
—	„	nicht untersucht.
±	„	Tod der Tiere.

Bei der Beurteilung der Wirkung der verschiedenen Medikamente auf die Trypanosomeninfektion wurde zugleich der Umstand berücksichtigt, daß es eine ganze Reihe von Mitteln gibt, die in vitro äußerst stark parasitizid wirken, im Tierkörper aber gänzlich versagen. Wir haben

deshalb die betreffenden Substanzen *in vitro* nicht geprüft, sondern einzig ihr trypanozides Vermögen im Organismus festgestellt. Von denjenigen Substanzen, die sich bei unseren Versuchen als wirksam erwiesen, wurde die sogenannte Ehrlichsche Dosis der *Therapia magna sterilisans* bestimmt. Es gelangten nur ganz frische und reine Medikamente zur Verwendung. Wir bezogen dieselben von Dr. G. Grüber & Co. in Leipzig und von der Firma E. Merck in Darmstadt.

Folgende Mittel haben sich bei unseren Versuchstieren als unwirksam gezeigt:

Anilin (Salz) Chlorhydrat.	Eosin-Methylenblau.
Anilin (Salz) Schwefelsäure.	Eisenoxydammon.
Antimonsulfat.	Jod-Jodkaliumlösung.
Anilingrün.	Kalium jodatum.
Alizarinblau.	Kaliumquecksilber.
Anilinblau.	Kreosot.
Anilin pur.	Lysol.
Antifebrin.	Malachitgrün. ¹
Atoxyl-Quecksilber.	Methylenblau.
Berlinerblau.	Neutralrot.
Bismarckbraun.	Phenacetin.
Chininum hydrochloricum.	Pikrokarmin.
„ sulfuricum.	Romanowsky-Farbstoffe.
Chrysoidin.	Resorcin.
Kristallviolett.	Salizylsäure.
Kongorot.	Trypanrot. ²
Karmin.	Toluidinblau.
Cuprum sulfuricum.	Thioglykolsäure.
Eosin.	Viktoriablau.

Starke giftige Wirkungen und sonstige Nebenwirkungen (Nekrosen usw.) zeigten folgende Substanzen:

Brillantgrün.	Methylviolett.
Dahlia.	Resorcinfuchsin.
Gentianaviolett.	

¹ Nach Wendelstadt hat Malachitgrün eine Wirkung auf Nagana bei weißen Ratten. Meine Versuche bei weißen Ratten verliefen negativ.

² Ehrlich u. Shiga. Das Trypanrot hat eine günstige Wirkung bei Caderas-Trypausomen. Die Wirkung ist bei Nagana nicht vorhanden.

Als wirksam erwiesen sich:

Acid. arsenicum.	Fuchsin.
Atoxyl.	Trypanblau.
Arsenophenylglycin.	Tartarus stibiatus.

Von diesen zuletzt genannten wirksamen Mitteln bestimmten wir zunächst die Dosis therapeutica efficax pro 20^{gmm} Körpergewicht bei mit Trypanosomen infizierten Mäusen. Das Mittel wurde 24 Stunden nach der Infektion verabreicht.

Der Verlauf der Versuche erhellt aus den nachstehenden tabellarischen Zusammenstellungen und den daran geknüpften kurzen Bemerkungen.

1. Acidum arsenicosum.
Tabelle I.

Lfd. Nr.	Maus grm	Dosis pro 20 ^g m	T a g																				
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	
1	15.0	0.00005	TL.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	14.5	"	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	14.0	0.000075	"	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	
4	15.0	"	"	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
5	16.0	0.0001	"	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
6	15.0	"	"	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
7	17.0	0.00015	"	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
8	17.0	"	"	+	+	0	+																
9	18.0	0.0002	"	+	+	+		nach 1 Stunde															
10	20.0	"	"	+	+	+		nach 1 Stunde															
11	18.0	Kontrolle	TL.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
12	17.0	"	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

HS. = Heilmittelspritzungen. Dosis letalis betrug 0.0002^gm pro 20^gm Maus. 0.000075 war die Dosis efficax minima. Trotz der Anwendung der Dosis therapeutica traten immer Rezidive ein.

2. Atoxyl. Tabelle II.

Lfd. Nr.	Maus grm	Dosis pro 20 ^{grm}	T a g														
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.		
1	14.0	0.00075	TL	0	+	HS.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Rez.-frei, 180. Tag +. Chloroformiert.
2	14.5	"	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	15.0	0.001	"	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
4	14.0	"	"	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
5	13.5	0.0015	"	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
6	16.0	"	"	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
7	16.0	0.002	"	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	
8	15.0	"	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"
9	15.5	0.0025	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	14.5	"	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11	15.0	0.003	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Rez.-frei, a. 45. Tage +. Rez.-frei, a. 134. Tg. +.
12	16.0	"	"	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	14.5	0.004	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14	15.0	"	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"
15	14.0	0.005	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	16.0	"	"	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	17.0	0.006	"	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
18	16.0	"	"	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	
19	16.5	Kontrolle	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	"
20	16.0	"	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Das Atoxyl erwies sich zwar als bedeutend wirksamer als Ac. arsenicosum; aber von einer Dauerheilung ist auch bei diesem Mittel keine Rede.

Rez.-frei, 180. Tag †.
Chloroformiert.
"
"
"
Rez.-frei, a. 45. Tage †.
Rez.-frei, a. 134. Tg. †.

3. Arsenophenylglycin.

Die angewandte Dosis betrug 0.004 pro 20^{grm} Maus. Auch hier ist von einer Dauerheilung bei allen Tieren nichts zu bemerken. Fast überall traten Rezidive auf.

Tabelle III.

Nr. Tg.	Maus grm	Dosis pro 20 ^{grm}	T a g									
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
1	14.0	0.0002	TL.	0	+	++	++	++	++	0	0	0
2	15.0	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
3	14.5	0.0003	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
4	15.0	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
5	20.0	0.0004	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
6	19.0	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
7	18.0	0.0005	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
8	18.0	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
9	20.0	0.00075	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
10	21.0	"	"	+	+	++	++	++	++	0	0	0
11	19.5	0.001	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
12	18.5	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
13	16.0	0.002	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
14	20.0	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
15	20.5	0.003	"	+	+	++	++	++	++	0	0	0
16	19.0	"	"	+	+	++	++	++	++	0	0	0
17	18.0	0.004	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
18	20.0	"	"	0	+	++	++	++	++	0	0	0
19	17.0	Kontrolle	"	+	+	++	++	++	++	0	0	0
20	18.0	"	"	+	+	++	++	++	++	0	0	0

nach 28 Tagen Rezidiv +.
 45 " " +.
 10 " " +.
 32 " " +.
 60 " " +.
 52 " " +.
 62 " " +.
 95 " nicht durch Trypanosomen +.
 Rezidiv +.
 10 " Rezidiv +.
 20 " nicht durch Trypanosomen +.
 38 " Rezidiv +.
 80 " nicht durch Trypanosomen +.
 Rezidivfrei am 180. Tag, chloroformiert.
 " " 180. " "
 " " "

5. Trypanblau.

Als Dosis letalis ergab sich in unseren Versuchen 0.01 grm pro 20 grm Maus. Die Dosis minima efficax betrug nur 0.005. Bei Anwendung der Dosis efficax therapeutica traten immer Rezidive auf.

Tabelle V.

Tid. Nr.	Maus grm	Dosis pro 20 grm	T a g									
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
1	14.5	0.003	TL.	+	++ HS	++	+	+				
2	14.0	"	"	+	++	++	+	+				
3	15.0	0.004	"	+	++	++	+	+				
4	16.0	"	"	+	++	++	+	++	++	+		
5	14.0	0.005	"	+	++	++	+	++	++	+		
6	16.0	"	"	+	++	++	0	0	0	0	—	0
7	16.5	0.006	"	+	++	++	0	0	0	0	—	0
8	15.0	"	"	+	++	++	0	0	0	0	—	0
9	17.0	0.0075	"	+	++	++	0	0	0	0	—	0
10	18.0	"	"	+	++	++	0	0	0	0	—	0
11	15.0	0.01	"	+	++	++	+					
12	14.0	"	"	+	++	++	+					
13	15.0	Kontrolle	"	+	++	++	++	+				
14	16.0	"	"	+	++	++	++	+				

Bei den Mäusen tritt infolge Einführung des Farbstoffes eine starke Blaufärbung der Hautdecken auf. Die Färbung ist an den Ohren schon im Laufe von einigen Minuten nach der Injektion erkennbar und erreicht nach 3 bis 6 Stunden ihr Maximum. Sie bleibt etwa 4 bis 6 Wochen bestehen. Nach dieser Zeit zeigen noch die parenchymatösen Organe deutliche Blaufärbung.

nach 20 Tagen Rezidiv +.
 " 23 " " +.
 " 22 " " +.
 " 30 " " +.
 nach 45 Tagen nicht
 durch Trypanosomen +.
 nach 86 Tagen Rezidiv +.

6. *Tartarus stibiatus*.

Bei der Dosis 0.0001 bis 0.0002 verschwinden die Trypanosomen im Blute der Mäuse nach 24 Stunden. Es tritt aber bei dieser Dosis nach 8 oder 9 Tagen ein Rezidiv auf. Die Dosis 0.0003 läßt die Mäuse frei von Rezidiven. Wegen seiner Unschädlichkeit für die Mäuse war dieses Präparat für unsere Versuche ein geradezu ideales Mittel.

Tabelle VI.

Tag	Maus grm	Dosis pro 20 grm	T a g											
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	15.0	0.00005	TL.	+	++ HS	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
2	14.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
3	14.5	0.000075	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
4	14.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
5	16.0	0.0001	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
6	15.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
7	16.0	0.0002	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
8	15.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
9	14.0	0.0003	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
10	16.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
11	15.0	0.0004	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
12	17.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
13	17.5	0.0005	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
14	16.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
15	15.0	Kontrolle	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+
6	16.0	"	"	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+	+

Rezidivfrei, am 60. Tage +.
Chloroformiert.
desgl.
" "
" "

In folgender Tabelle habe ich sämtliche Mittel in den angewendeten Dosen einander gegenübergestellt:

Tabelle VII.

Arten des Mittels	Dosis letalis des Mittels	Dosis therapeutica des Mittels	Dosis certe efficax des Mittels	Dosis minima efficax des Mittels
Acidum arsenicosum	0.0002	0.000075-0.0001	0.00001	0.000075
Atoxyl.	0.004	0.001 — 0.003	0.003	0.001
Arsenophenylglycin .	0.005	0.0004—0.004	0.004	0.0004
Fuchsin	0.006	0.003 — 0.005	0.005	0.003
Trypanblau	0.01	0.005 — 0.0075	0.0075	0.005
Tartarus stibiatus .	0.005	0.0001—0.0004	0.0004	0.0001

Dosis pro 20 ^{grm} Maus.

In den nun folgenden Versuchen haben wir die erwähnten sechs Substanzen miteinander kombiniert. Es war für uns von größtem Interesse, zu untersuchen, inwieweit sich Dauerheilungen durch die Kombinationstherapie herbeiführen lassen. Die Kombinationen wurden so gewählt, daß einesteils chemisch nahestehende Stoffe zusammengestellt wurden, wie z. B. die Arsenikalien, andernteils solche, die chemisch fernstehenden Reihen angehörten.

I. Gruppe:

Acidum arsenicosum, Atoxyl und Arsenophenylglycin.

Versuch I.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g				
		1.	2.	3.	4.	5.
1	15.0	Tl. Ac. 0.00005	+ At. 0.0001 Ar. 0.0001	++	+++	† +++
2	14.0	„ „	+ „ „	++	+++	† +++
3	14.5	„ „	+ „ „	++	+++	† +++
4	15.0	„ „	+ „ „	++	+++	† +++
5	16.0	„ „	+ „ „	++	+++	† +++
6	15.0	„ „	+ „ „	++	+++	† +++
7	15.5	„ „	+ „ „	++	+++	† +++

Ac. = Acidum arsenicosum. At. = Atoxyl. Ar. = Arsenophenylglycin.

Versuch II.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1	20.0	TL.	+ Ac. 0.00005	++ At. 0.0001 Ar. 0.0002	++	++	+	
2	15.0	"	+	"	+	+	++	+
3	16.0	"	+	"	+	+	++	+
4	16.5	"	+	"	+	+	++	+
5	17.0	"	+	"	+	+	++	+
6	15.0	"	+	"	+	+	++	+
7	16.5	"	+	"	++	++	++	Kontrollen

Versuch III.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	15.0	TL.	+ Ac. 0.00005	+ At. 0.0003 Ar. 0.0002	+	+	0	0	0	++	++	+	
2	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+		
3	16.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+		
4	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+		
5	16.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+		
6	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+		
7	15.5	"	+	"	++	++	++	++	++	++	++		

Versuch IV.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	15.0	TL.	+ Ac. 0.00005	+ At. 0.0004 Ar. 0.0002	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	16.0	"	+	"	+	+	0	0	0	+	+	+	+
3	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	17.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	16.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	15.5	"	+	"	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Aus den vorstehenden Tabellen ist ersichtlich, daß die Kombination von Atoxyl, Acid. arsenicosum und Arsenophenyglycin keine stärkere Heilwirkung gegenüber Trypanosomen besitzt als die einzelnen Mittel in entsprechender Dosis. In der Tabelle III und IV treten wenige Tage nach dem Verschwinden der Trypanosomen im Blute der behandelten Mäuse Rezidive auf. Es hatte somit den Anschein, als ob durch die Kombination von Arsenpräparaten in den angewandten Dosen keine Verstärkung der Heilwirkung im Sinne der Potenzierung sich erzielen läßt. In den nun folgenden Versuchen gingen wir zu niedrigeren Dosen über.

Versuch V.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g										Rezidive nach
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
1	20.0	TL.	+ Ac. 0.000075	At. 0.001	Ar. 0.0004	0	0	—	0	—	0	14 Tagen
2	18.0	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	9 "
3	20.0	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	26 "
4	18.0	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	26 "
5	18.0	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	19 "
6	19.0	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	20 "
7	17.5	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	8 "
8	18.0	"	+	"	"	0	0	—	0	—	0	15 "
9	16.0	"	+	"	"	++	+++	+	K o n t r o l l e			
10	15.0	"	+	"	"	++	+++	+				

Bei diesen Versuchen verschwanden nach 24 Stunden die Trypanosomen im Blute aller Versuchstiere, aber es traten Rezidive ein. Da auch hier wiederum von einer Heilwirkung keine Rede sein konnte, gingen wir zu neuen Kombinationen von Arsenpräparaten mit Fuchsin und Trypanblau über.

II. Gruppe: Arsenophenylglycin, Fuchsin und Trypanblau.
Versuch I.

Lfd. Nr.	Maus gram	T a g				
		1.	2.	3.	4.	5.
1	15.0	TL.	+ Ar. 0.0001 Fu. 0.0005 Tr. 0.0005	+	++	++
2	15.5	"	"	+	++	++
3	14.5	"	"	+	++	++
4	16.0	"	"	+	++	++
5	18.0	"	"	+	++	++
6	14.5	"	K o n t r o l l e	++	++	++
7	15.0	"	"	++	++	++

Ar. = Arsenophenylglycin. Fu. = Fuchsin. Tr. = Trypanblau.

24 Stunden nach der Infektion wird das zu versuchende Heilmittel subkutan injiziert.

Versuch II.

Lfd. Nr.	Maus gram	T a g																		
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.
1	20.0	TL.	Ar. 0.0001 Fu. 0.0005 Tr. 0.0005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+				nicht durch Trypanosomen.
2	18.0	"	"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				nicht durch Trypanosomen.
3	15.0	"	"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				Rez.-frei, am 180. Tg. chloroform.
4	18.0	"	"	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	
5	18.5	"	"	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	
6	15.5	"	"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				wie Nr. 3.
7	15.0	"	Kontrolle	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
8	14.5	"	"	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	

25*

Bei dem Versuch I. trat sehr geringe Wirkung ein im Gegensatz zum Versuch II; hier schwanden schon nach 24 Stunden die Trypanosomen aus dem Blute.

Bei Maus Nr. 4 trat der Tod nach 17, bei Nr. 5 nach 19 Tagen durch Rezidiv ein. Bei Maus Nr. 1 und Nr. 2 fand man im Blute keine Trypanosomen. Vielleicht war der Tod die Folge einer Giftwirkung.

Um bei der Entscheidung der Frage, ob die erzielten Heilungen auch definitiv waren, möglichst Irrtümer auszuschließen, haben wir die Versuche in doppelten Serien des öfteren wiederholt und die Beobachtungszeiten möglichst lange ausgedehnt.

Versuch III.

Lfd. Nr.	Maus gwm	T a g																			
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.		
1	15.0	TL. +	{ Ar. 0.0001 Fn. 0.001 Tr. 0.001 }	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	—	—		
2	18.0	"		desgl.	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	
3	18.0	"		"	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0	0	+	+	+	+	
4	15.5	"		"	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	—	—	
5	16.0	"	"	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	—	—		
6	17.0	"	"	0	0	0	0	—	0	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+		
7	15.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	—	0	0	0	+	+	+		
8	16.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	—	0	0	+	+	+	+		
9	17.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	—	0	0	0	0	—	—		
10	16.0	"	+	+	+	+	+	Kontrolle													
11	15.5	"	+	+	+	+	+	"													

Rezidivfrei.

Rezidivfrei, am 180. Tage
chloroformiert.
desgl.Rezidivfrei, am 184. Tage
chloroformiert.

Versuch IV.

Maus Nr.	Lfd. Nr.	grm	T a g																				
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	
1	15.0	TL	+	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Ar. 0.00015} \\ \text{Fu. 0.001} \\ \text{Tr. 0.001} \end{array} \right\}$	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	15.5	"	+	desgl.	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	15.0	"	+	"	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
4	20.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
5	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
6	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
8	14.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
9	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
10	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
11	14.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
12	20.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
13	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
14	15.5	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
15	14.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
16	16.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
17	15.0	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
18	14.5	"	+	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

nach 23 Tagen Rezidiv.

Rez.-frei, am 60. Tage †.

nicht nach Trypanosomen.

Rez.-frei, am 48. Tage †0.

Rez.-frei, am 38. Tage †0.

Rez.-frei, am 63. Tage †0.

Rez.-frei, am 65. Tage †0.

K o n t r o l l e

Versuch V.

Nr.	Maus grm	T a g															
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	
1	15.0	TL	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0				nach 22 Tagen Rezidiv.
2	14.0	"	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0				desgl.
3	15.0	"	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0				nach 24 Tagen durch Abmagern †.
4	14.0	"	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0				
5	14.5	"	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0				

Versuch VI.

1	14.0	TL	{Ar. 0-0001}										+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
---	------	----	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Versuch VII.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g														
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	
1	15.0	TL.	{ Ar. 0.0002 + Fu. 0.001 Tr. 0.001 }	+	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	Rezidiv nach 18 Tagen.
2	16.0	"	+	+	0	0	0	0	0	—	+	0	0	0	+	nicht durch Trypanosomen.
3	14.0	"	+	+	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	+	" "
4	14.0	"	+	+	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	Rezidivfrei, am 77. Tage †.
5	14.5	"	+	+	+	+	+	+	+	K o n t r o l l e						
6	14.0	"	+	+	+	+	+	+	+	"						

Versuch VIII.

Tgl. Nr.	Maus grm	T a g													
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
1	20.0	TL. +	{ Ar. 0.0002 Fu. 0.0015 Tr. 0.0015 desgl.	+	0	0	0	—	—	0	0	+	++	+	
2	15.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			nach 35 Tagen +0.
3	20.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			" 21 " +0.
4	17.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			" 33 " +0.
5	14.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			Rezidivfrei am 180. Tage, chloroformiert.
6	20.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	+0	0			nicht durch Trypanosomen.
7	20.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			nach 33 Tagen +0.
8	18.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			Rezidiv nach 16 Tagen.
9	17.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			nach 27 Tagen +0.
10	19.0	"	"	0	0	0	0	—	—	0	0	0			" 32 " +0.
11	20.0	"	"	+	+	0	0	—	0	—	—	+	+++		
12	14.0	"	"	+	+	0	0	—	0	—	—	0			" 17 " +0.
13	15.0	"	"	+	+	0	0	—	0	—	—	0			Rezidiv nach 19 Tagen.
14	15.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	+0			
15	20.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	0			Rezidivfrei am 180. Tage, chloroformiert.
16	15.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	0			nach 19 Tagen +0.
17	15.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	0	+		
18	14.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	0			" 17 " +0.
19	14.0	"	"	+	+	+	+	—	0	—	—	0	Kontrolle		
20	15.0	"	"	+	+	+	+	—	0	—	—	0			

Versuch IX.

1	14.0	TL. +	{ Ar. 0.0002 Fu. 0.0025 Tr. 0.0025 desgl.	0	0	0	0	—	0	—	0				Rezidiv nach 16 Tagen.
2	16.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	0				" 14 "
3	17.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	0				Rezidivfrei, am 54. Tage +0.
4	15.0	"	"	+	+	+	+	—	0	—	0				
5	15.5	"	"	+	+	+	+	—	0	—	0				

Versuch X.

Maus grm	T a g													
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
1 17.0	TL.	{ Ar. 0.0003 Fu. 0.003 Tr. 0.003 }	0	0	0	0	—	0	0	—	—	+	++	+++
2 16.0	"	+ desgl.	0	0	0	0	—	0	0	—	—	0	0	0
3 15.0	"	+ "	0	0	0	0	—	0	0	—	—	0	0	0
4 14.0	"	+ "	++	+++	+	+	K o n t r o l l e							
5 14.5	"	+ "	++	+++	+	+	"							

Rezidivfrei am 180. Tage, chloroformiert.
" " 180. "
" " 180. "

Versuch XI.

1	16.0	TL.	{ Ar. 0.0003 Fu. 0.003 Tr. 0.004 }	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
2	16.0	"	desgl.	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
3	17.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
4	14.5	"	"	+	+	+	+	—	K o n t r o l l e						
5	14.0	"	"	+	+	+	+	—	"						

Rezidiv nach 27 Tagen.
nach 23 Tagen +0.
Rezidivfrei, am 56. Tage +0.

Versuch XII.

1	15.0	TL.	{ Ar. 0.0004 Fu. 0.003 Tr. 0.005 }	0	0	0	0	—	0	—	—	—	+0		
2	15.0	"	desgl.	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
3	16.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	+	0		
4	18.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
5	20.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
6	17.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
7	18.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
8	20.0	"	"	0	0	0	0	—	0	—	—	—	0		
9	15.0	"	"	+	+	+	+	—	K o n t r o l l e						
10	13.0	"	"	+	+	+	+	—	"						

nicht durch Trypanosomen.
Rezidivfrei am 180. Tage, chloroformiert.
nicht durch Trypanosomen.
Rezidivfrei am 180. Tage, chloroformiert.
nicht durch Trypanosomen.
nach 29 Tagen nicht durch Tryp. †.
" " " " " " †.
Rezidivfrei am 180. Tage, chloroformiert.

Eine Durchsicht der vorstehenden Tabellen ergibt, daß in den Versuchen III bis XI bei einigen Tieren Rezidive auftraten; erst im Versuch XII, wo die Dosis sterilisans magna verabfolgt wurde, blieben Rezidive aus.

In der Annahme, daß eine einmalige Injektion eines Mittels zur vollständigen Heilung nicht genügt, haben wir die Injektion wiederholt. Ehrlich (32) äußert sich darüber wie folgt: „Nehmen wir beispielsweise an, daß ein hochtrypanozides Mittel von 100 Parasiten 98 abtötet, so wird zwar eine momentane Besserung, aber keine definitive Heilung erzielt werden, da die zwei resistenten Trypanosomen über kurz oder lang ein Rezidiv hervorrufen werden.“ Wir wählten als Zeitpunkt der zweiten Injektion den 8. Tag nach der ersten Injektion, weil die Rezidive meistens nach dem 8. Tage, durchschnittlich nach 13 Tagen eintreten.

Die folgenden Tabellen geben über den Versuch Auskunft:

Versuch XIII.

Tfd. Nr.	Maus grm	T a g											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	16.0	TI.	{ Ar. 0.0001 + Fu. 0.001 Tr. 0.001 }	0	0	—	0	—	0	0	{ Ar. 0.0001 Fu. 0.001 Tr. 0.001 }	0	0
2	17.0	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0
3	16.0	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0
4	17.0	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0
5	15.0	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0
6	17.0	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0
7	15.5	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0
8	16.0	„	„	0	0	—	0	—	0	0	„	0	0

Rezidivfrei am 180. Tage, chloroform.
desgl.
nach 23 Tagen nicht durch Tryp. †.
Rezidivfrei am 180. Tage, chloroform.
desgl.
nach 23 Tagen nicht durch Tryp. †.
Rezidivfrei am 28. Tage.
„ „ 23. „

Mäuse Nr. 7 und 8 sind Kontrollen.

Versuch XIV.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	22.0	TL	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Ar. 0.0002} \\ \text{Fu. 0.001} \\ \text{Tr. 0.005} \end{array} \right\}$	0	—	0	—	0	—	0	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Ar. 0.0002} \\ \text{Fu. 0.001} \\ \text{Tr. 0.005} \end{array} \right\}$	0	nach 101 Tagen † 0.
2	20.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	Rezidivfrei am 180. Tage, chloroform. desgl.
3	17.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	nicht durch Trypanosomen.
4	16.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	Rezidivfrei am 180. Tage, chloroform.
5	18.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	nach 25 Tagen †.
6	16.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	Rezidivfrei am 180. Tage, chloroform.
7	18.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	desgl.
8	20.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	desgl.
9	20.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	nicht durch Trypanosomen.
10	16.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	nach 20 Tagen †.
11	15.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	Rezidiv am 27. Tage.
12	16.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	nach 26 Tagen †.
13	17.0	"	+	0	—	0	—	0	—	0	"	0	

Mäuse Nr. 11 bis 13 sind Kontrollen.

Im Versuch XIII (24 Stunden nach der Trypanosomeninfektion wurde Arsenophenylglycin 0.0001, Fuchsin 0.001, Trypanblau 0.001 gegeben) verschwanden die Trypanosomen nach der ersten Injektion rasch (nach 24 Stunden) aus dem Blute. Der Tod trat bei zwei Mäusen nach der zweiten Einspritzung nach 13 Tagen, bei einer dritten Maus nach 18 Tagen ein. Im Blute fanden sich keine Trypanosomen. Alle anderen Mäuse blieben rezidivfrei.

Im Versuch XIV wurden etwas größere Dosen gewählt (Arsenophenylglycin 0.0002, Fuchsin 0.001, Trypanblau 0.005). Hier trat der Tod bei einer Maus nach der zweiten Einspritzung nach 48, bei einer anderen Maus nach 24 Stunden ein. Die übrigen Mäuse sind rezidivfrei geblieben.

III. Gruppe: **Arsenophenylglycin, Tartarus stibiatus und Trypanblau.**

Bessere Resultate lieferten die Versuche, die wir in den nächsten Tabellen wiedergeben. Wir wählten neben Arsenophenylglycin und Trypanblau noch den Tartarus stibiatus.

Versuch I.

Lfd. Nr.	Maus		T a g											
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.		
1	20.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nach 31 Tagen Rezidiv.	0
2	20.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Rezidivfrei.	0
3	17.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	"	0
4	16.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nach 17 Tagen Rezidiv.	0
5	17.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	" 20 "	0
6	15.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	} K o n t r o l l e n.	0
7	14.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		0

Versuch II.

Lfd. Nr.	Maus		T a g											
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.		
1	14.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nach 15 Tagen Rezidiv.	0
2	15.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Rezidivfrei	0
3	14.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	"	0
4	13.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	"	0
5	13.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	"	0
6	13.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	} K o n t r o l l e n.	0
7	13.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		0

Ar. = Arsenophenylglycin, Tar. = Tartarus stibiatus, Tr. = Trypanblau.

Versuch III.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	22.0	TL.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	16.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	21.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	19.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	16.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	19.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	17.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	16.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	15.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	14.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

nach 26 Tagen +, nicht durch Tryp.
 " 26 " +, " " "
 " 26 " +, " " "
 nach 16 Tagen Rezidiv.
 nach 18 Tagen +, nicht durch Tryp.
 Rezidivfrei.
 " "
 " "

Kontrolle
 " "

Versuch IV.

Lfd. Nr.	Maus grm	T a g											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	19.0	TL.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	15.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	15.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	14.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	15.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	14.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	15.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	14.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	14.0	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	14.5	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Rezidivfrei.
 nach 25 Tagen Rezidiv.
 " 15 " "
 " 15 " "
 Rezidivfrei.

{Ar. 0.0001
 Tar. 0.00013
 Tr. 0.001
 desgl.
 " "
 " "

Kontrolle
 " "

Mäuse Nr. 1 bis 4 = 1 malige Einspritzungen.
 Mäuse Nr. 5 bis 8 = 2 malige Einspritzungen.

Wenn wir die gewonnenen Resultate überblicken, so kommen wir zu dem Schlusse, daß eine gute Heilwirkung sich erzielen läßt durch die Kombination von Arsenophenylglycin, Fuchsin, Trypanblau und Brechweinstein, und zwar schon bei einmaliger Einspritzung; weniger wirksam ist die Kombination Arsenophenylglycin, Fuchsin und Trypanblau bei einmaliger Injektion; bei einer wiederholten zweiten Injektion derselben Kombination blieben Rezidive aus. Arsenophenylglyzin, Atoxyl und Acid. arsenicosum zeigten in der erwähnten Zusammenstellung bei weitem nicht so gute Heilerfolge.

Die gebrauchten Dosen waren immer sehr klein. Bei der Anwendung eines einzigen Mittels mußten wir bedeutend größere Dosen verabreichen, um ev. Heilung herbeizuführen. Es liegt aber in der Kombination der verschiedensten Mittel ein bedeutender Vorteil, indem man dabei die großen Dosen der an sich schädlichen Arzneimittel ausschalten und mit möglichst kleinen Quantitäten, die für den Organismus vollkommen unschädlich sind, große Heileffekte erzielen kann. Der Angriffspunkt der Substanzen ist nicht nur an den Trypanosomenzellen, sondern auch an den Organen des Mäusekörpers ein verschiedener. Die Farbstoffe greifen an anderen Zellen der Maus an, als die Arsenikalien oder die Antimonpräparate. Durch die Kombinationsmethode haben wir erkannt, daß die Zusammenstellung von Mitteln ein und derselben Gruppe ungünstigere Resultate ergibt, als wenn man weit auseinanderstehenden Reihen angehörende Substanzen verwendet.

Die dreifache Kombination: Arsenophenylglyzin, Tartarus stibiatus und Trypanblau, hat die günstigste Wirkung gehabt (Tabelle B).

Die aus unseren Versuchen sich ergebenden Tatsachen erklären sich am zwanglosesten auf Grund der von Ehrlich vertretenen Anschauung, daß die Zelle verschiedene Rezeptoren für die einzelnen Arzneimittel besitzt. Es verlaufen dann mehrere chemische Reaktionen gleichzeitig nebeneinander. Mag man die Mittel einzeln oder in Mischungen dem infizierten Organismus einverleiben, stets erkennt man aus dem günstigen Verlauf der Heilversuche, daß die Zelle einen besonderen, für das angewandte Arzneimittel abgestimmten Rezeptor (Chemozeptor) besitzt.

Zum Schlusse möchten wir noch einige Versuche erwähnen, die in Tabelle A aufgezeichnet sind.

Bei unseren früheren Kombinationsversuchen hatten wir die Mittel stets einzeln nacheinander an verschiedenen Körperstellen injiziert, und gerade durch diese Anordnung wurden die günstigen Resultate erzielt. In Tabelle A und B sind wir von dem alten Modus abgewichen. Wir haben die Mittel miteinander gemischt und dann injiziert, so z. B. Arsen und Tartarus stibiatus. Die Wirkung war keine glänzende. (Siehe Tabelle A.)

Tabelle A.

Lfd.Nr.	Maus -gram	T a g									
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
1	14.0	TI.	+ {Ar. 0.0001 } {Tar. 0.00005}	0	0	+	++	+++	†		
2	14.5	"	+ "	+	++	+++	†				
3	15.0	"	+ "	+	++	+++	†				
4	14.0	"	+ {Ar. 0.0002 } {Tar. 0.00005}	0	0	+	++	+++	†		
5	15.5	"	+ "	0	0	0	+	++	+++	†	
6	16.0	"	+ "	0	0	0	0	+	+	+++	†
7	14.0	"	+ "	++	+++	†	K o n t r o l l e				
8	15.0	"	+ "	++	+++	†	"				

Ar. = Arsenophenylglycin. Tar. = Tartarus stibiatus.

Tabelle B.

Lfd.Nr.	Maus -gram	T a g									
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
1	20.0	TI.	+ Einspritzung	0	—	0	—	0	0	—	0
2	18.0	"	+ "	0	—	0	—	0	0	—	0
3	18.5	"	+ "	0	—	0	—	0	0	—	0
4	19.0	"	+ "	0	—	0	—	0	0	—	0
5	23.0	"	+ "	0	—	0	—	0	0	—	0
6	15.0	"	+ "	++	+++	†	K o n t r o l l e				
7	14.5	"	+ "	++	+++	†	"				

Die Dosis der einzelnen Medikamente der Mischung:

Arsenophenylglycin 0.0002. Tartarus stibiatus 0.0005. Trypanblau 0.0025.

Die Kenntnis der verschiedenen Angriffsstellen der Medikamente ist für das praktisch therapeutische Vorgehen von großer Wichtigkeit, da sie uns die Möglichkeit gibt, „durch Kombination mehrerer Mittel gegen die Krankheit vorzugehen“.

Wir erfüllen damit das von Ehrlich geforderte Prinzip der Kombinationstherapie: den Feind von zwei oder drei Seiten gleichzeitig anzugreifen und so zu bewirken, daß verschiedene Substanzen, von denen jede für sich nicht genügend wirkt, vereint einen vollen Erfolg herbeiführt. Von ähnlichen Gedanken, eine erhöhte Wirkung durch Arzneimittelgemische zu erreichen, ist auch Bürgi bei seinen Untersuchungen ausgegangen. Er konnte feststellen, daß Narcotica, die in differenten Teilen des Zentralnervensystems ihre Angriffspunkte haben, bei Kombination eine stärkere Wirkung entfalten, als es der einfachen Summationswirkung entsprechen würde, wie sie bei Kombination von Mitteln mit gleichem Angriffspunkt beobachtet werden. Ich habe diese von Bürgi beobachtete Potenzierung der Wirkung von Narcoticagemischen bei meinen chemo-

therapeutischen Versuchen gleichfalls beobachtet. Es kann auch als bewiesen gelten, daß die Desinfizientien an verschiedenen Stellen der Bakterienzelle ihre Angriffspunkte haben. Darauf beruht die geradezu elektive Wirkung mancher Desinfizientien gegenüber bestimmten Bakterien, woraus sich wiederum Gründe für die Notwendigkeit der Kombination von Desinfizientien in der Praxis ergeben. Bürgi hat den Nachweis einer Verstärkung der Wirkung der Antiseptica, die verschiedenen chemischen Gruppen angehören und dementsprechend mit nicht identischen Teilen der Bakterien sich binden, durch Versuche in vitro erbracht, die Analoga seiner Experimente mit Narcoticis darstellen. Man wird auf experimentellem Wege so zur Herstellung von sehr wirksamen, aber für den Organismus relativ ungiftigen Lösungen von desinfizierenden Mitteln gelangen.

Zusammenfassung.

1. Die Kombination mehrerer chemotherapeutisch wirksamer Substanzen bei Behandlung der experimentellen Nagana-Trypanosomeninfektionen ergibt mit kleineren Mengen der einzelnen Heilmittel im Hinblick auf die *Therapia sterilisans magna* eine bessere Wirkung und einen sichereren Heileffekt, als mit größeren Dosen der einzelnen Komponenten der Arzneimittel.

2. Die Kombination von Mitteln aus ein und derselben chemischen Gruppe gibt ungünstigere Resultate bzw. des Heileffektes, als die Kombination von Mitteln aus verschiedenen, chemisch weniger verwandten Gruppen.

3. Die Kombination mehrerer Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten im Sinne der Ehrlichschen Distributionsgesetze der Arzneimittel und Gifte, sowie in Analogie der Wirkung von Narcotica nach Bürgi, ermöglicht es, sterilisierende Arzneigemische herzustellen, die für den Gesamtorganismus relativ ungiftig sind verglichen mit der toxischen Wirkung der sterilisierenden Dosis der einzelnen Medikamente.

4. Die besten Resultate erhält man durch Kombination von mindestens drei Arzneimitteln.

5. Zur Erzielung sicherer Heilwirkungen bei den Nagana-Trypanosomeninfektionen der Mäuse ist eine zweite Anwendung der kombinierten Arzneimittel angezeigt. Sie bringt den erwarteten Erfolg.

6. Die Frage, welche Mittel sich zu einer Kombination zwecks Potenzierung der Wirkung eignen, kann nur experimentell an infizierten Tieren für die verschiedenen Tierarten und die verschiedenen Infektionen entschieden werden.